

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1949

N°

THÈSE

703

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jeanne KALDOR-PLAISANCE

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 16 Mai 1922 à Chamoux-sur-Gelon (Savoie)

Présentée et soutenue publiquement le

29 JUIN 1949

1949

**L'évolution
de la formule leucocytaire
chez l'enfant normal**

Président : M. ROBERT DEBRÉ, Professeur

IMPRIMERIE ARTISTIQUE MODERNE
A. LAPIED

24, Rue Monsieur-le-Prince, Paris VI

1949

EAST HIOLE S

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du candidat : **KALDOR-PLAISANCE.**

Prénom : **Jeanne.**

Nom de jeune fille : **PLAISANCE.**

Date de soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

KALDOR-PLAISANCE
(Jeanne)

L'évolution de la formule leucocytaire chez l'enfant normal.
— Paris, Imprimerie Artistique Moderne A. Lapied, 24, rue Monsieur-le-Prince, Paris (6^e), 1949, in-8°, 64 pages.

(Thèse Médec. (Et.), Paris, 1949, N°.....).

KALDOR-PLAISANCE
(Jeanne)

L'évolution de la formule leucocytaire chez l'enfant normal.
— Paris, Imprimerie Artistique Moderne A. Lapied, 24, rue Monsieur-le-Prince, Paris (6^e), 1949, in-8°, 64 pages.

(Thèse Médec. (Et.), Paris, 1949, N°.....).

KALDOR-PLAISANCE
(Jeanne)

L'évolution de la formule leucocytaire chez l'enfant normal.
— Paris, Imprimerie Artistique Moderne A. Lapied, 24, rue Monsieur-le-Prince, Paris (6^e), 1949, in-8°, 64 pages.

(Thèse Médec. (Et.), Paris, 1949, N°.....).

KALDOR-PLAISANCE
(Jeanne)

L'évolution de la formule leucocytaire chez l'enfant normal.
— Paris, Imprimerie Artistique Moderne A. Lapied, 24, rue Monsieur-le-Prince, Paris (6^e), 1949, in-8°, 64 pages.

(Thèse Médec. (Et.), Paris, 1949, N°.....).

Année 1949

No

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jeanne KALDOR-PLAISANCE

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 16 Mai 1922 à Chamoux-sur-Gelon (Savoie)

Présentée et soutenue publiquement le

1949

L'évolution de la formule leucocytaire chez l'enfant normal

Président : M. ROBERT DEBRÉ, Professeur

IMPRIMERIE ARTISTIQUE MODERNE
A. LAPIED

24, Rue Monsieur-le-Prince, Paris VI

1949

DOYENS HONORAIRES :
MM. Balthazard, Baudoin.

PROFESSEURS HONORAIRES

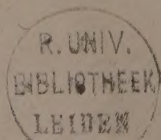
MM. Aubertin, Balthazard, Basset, Baudouin, Brindeau, E. Brumpt, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Guillaïn, Hartmann, Heitz-Boyer, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lhermitte, Loeper, Marion, Mathieu, Mulon, Ombrédanne, Rouvière, Sannié, Sébilleau, Sézary, Tanon.

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	OLIVIER (E.).
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE (J.)
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	{ BROCC.
	{ CADENAT.
	{ MONDOR.
	{ QUENU
	{ N...
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique chirurgicale orthopédique	MOCCQUOT.
Clinique gynécologique	GOUGEROT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	ROBERT DEBRE.
Clinique des maladies des enfants	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies infectieuses	DELAY (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale .	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du sang	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies du système nerveux	{ BENARD (H.)
Cliniques médicales	{ LAROCHE (G.)
	{ HARVIER.
	{ LIAN.
Clinique médicale propédeutique	Pasteur VALLERY-RADOT
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	{ LANTUEJOL.
	{ LEVY-SOLAL.
	{ PORTES.
Clinique ophtalmologique	{ VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	{ LEMAITRE.
Clinique physio-pathologique des problèmes alimen- taires (chaire à titre personnel)	
Clinique psychiatrique infantile	RICHET (C.)
Clinique de puériculture	HEUYER (C.)
Clinique stomatologique	LELONG (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique médicale	SENEQUE (J.)
Clinique de la tuberculose	CHABROL (E.)
Clinique urologique	BERNARD (E.)
	FEY (B)



MM.

Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BARIETY (M.)
Histologie	CHAMPY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	JUSTIN-BESANÇON (L.).
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (G.)
Médecine du Travail	DESOLLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (B.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	DEGAUDART D'ALLAINES
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE (A.)
Pathologie médicale	MOREAU (R.)
Pathologie et thérapeutique générales	DE GENNES (L.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Rhumatologie	COSTE (F.)
Technique chirurgicale	MOULONGUET (P.)
Thérapeutique	TURPIN (R.)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

BULLIARD (*Histologie*), CORDIER (*Anatomie*), DOGNON (*Physique médicale*)
 HALPHEN (O. R. L.), JAYLE M. (*Chimie médicale*),
 M^{lle} J. LEVY (*Pharmacologie*).

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
Anatomie	N...	Pathologie chirurgicale	PADOVANI
	DELMAS		PATEL
	N. d'EBEYRE		ROUX
Anatomie pathologique.	DELARUE.	Pathologie expériment.	RUDLER
	M ^{lle} GAUTHIER		SICARD
	-VILLARS.		N...
Bactériologie	BONNET.	Pathologie médicale ..	MERKLEN
	FASQUELLE		BROUET
Biochimie médicale ..	ETTORI		CACHERA
	SCHAPIRA	Pédiatrie	DECOURT
DermatoSyphiligraphie	DEGOS		DREYFUS (G.)
Histologie	COUJARD		FAUVERT
	DESCLAUX	Pharmacologie	GARCIN
Hydrologie	DEBRAY		HAMBURGER
	BOYER		KOURILSKY
Hygiène	DEPARIS	Physiologie	LAMY
	DEROBERT		LENEGRE
Médecine légale	PUECH		MARCHAL
Neurochirurgie	DE SEZE	Psychiatrie	MAURIC
Neurologie	DIGONNET		SOULIE
	MAYER		LAPLANE
Obstétrique	SUREAU	Thérapie Agr. ch. d'ens.	MARIE (J.)
	VARANGOT		CHEYMOL
Ophthalmologie	OFFRET		BARGETON
Oto-rhino-laryngologie.	AUBIN	Urologie	PARROT
Parasitologie	BRUMPT, L. C		DJOURNO
	FEVRE		BARUK
Pathologie chirurgicale	HUGUIER		BROUET
	LEGER		COUVELAIRE.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES et AGRÉGÉS
RAPPELÉS A L'EXERCICE
pour le service des examens

MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (*Obstétrique*),
GATELLIER (*Clinique chirurgicale*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*),
LE LORIER (*Obstétrique*), VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS
CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE	Clinique médicale ...	HAGUENAU
	FUNCK-		MOUQUIN
Clinique médicale	BRENTANO	Clinique obstétricale ...	ECALLE.
	MENEGAUX		LACOMME
	BOULIN	Clinique ophtalmologiq.	RENARD

MM.
Secrétaire de la Faculté J. MOREL.
Secrétaire-adjoint M^{lle} CHAINTREUIL.

Bibliothécaire en Chef A. HAHN.
Bibliothécaires M^{lles} DUMAITRE, GOICHON, LAURENT

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE.

A MA MERE.

A LA MEMOIRE DE MON MARI.

A Monsieur le Professeur ROBERT DEBRE :

Professeur de la Clinique Médicale des Enfants;
Médecin des Enfants Malades;
Membre de l'Académie de Médecine;
Commandeur de la Légion d'Honneur.

*Qui nous a fait le très grand hon-
neur d'accepter la présidence de
cette thèse.*

A Monsieur le Docteur JEAN BERNARD,
Médecin de l'Hôpital Héroid.

*Le témoignage de notre respectueuse
gratitude pour nous avoir permis
d'élaborer ce travail, grâce à sa
documentation et aux conseils
qu'il nous a toujours donnés avec
une grande bienveillance.*

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DES HOPITAUX DE PARIS.

INTRODUCTION

Constants avec l'âge chez l'adulte normal, les leucocytes varient chez l'enfant à la fois par leur nombre et par leur formule. Nous avons essayé de préciser ces variations par une étude statistique.

Grâce à la bienveillante sollicitude de notre Maître M. le Docteur Jean BERNARD, médecin de l'hôpital Hérold, nous avons pu réunir 658 résultats de numérations d'enfants normaux. A partir de ce matériel, nous avons envisagé l'évolution avec l'âge des nombres de leucocytes par mm^3 , des pourcentages et des nombres par mm^3 des différentes variétés de leucocytes. Enfin, nous avons abordé l'étude de la corrélation entre nombres de leucocytes d'une part et nombres de polynucléaires neutrophiles ou de lymphocytes d'autre part.

ETUDE HISTORIQUE

Bien avant nous de nombreux et éminents auteurs ont étudié cette question. En effet depuis que Spallanzani (1768) et Hewson (1770) découvrirent les leucocytes dans le sang, les hématologistes répartirent les leucocytes en catégories qui varièrent depuis Wirchow (1845), avec Jones (1846), avec Schultze et Hayem puis avec Ehrlich pour arriver à leur expression actuelle à la suite d'Aschoff et de Kiyono.

Parallèlement ils mirent au point les techniques de numération (Malassez - 1872, Hayem, Thoma, Lafond, Ficssinger) et dressèrent des tables de normalité à l'aide de statistiques. Plus récemment ils calculèrent la précision des numérations, recherchèrent la signification biologique des variations du nombre de leucocytes et de la formule leucocytaire. C'est surtout ces trois dernières étapes de la connaissance hématologique que nous avons étudiées et nous citerons quelques travaux importants s'y rapportant sans prétendre faire un historique complet.

Parmi les tables de normalité chez l'enfant, retenons celle de Zibordi (1925) parue dans « *Ematologia infantile normale e pathologica* », celle de Baar et Stransky parue dans « *Die klinische Hämatologie des Kindesalters* » (1928). Dans cet ouvrage Baar et Stransky reprennent des résultats publiés en 1902 par Karnizky, en 1903 par Rabinowitsch, en 1903 par Perlin. Plus près

de nous, M. Suzuki dans « The Tohoku Journal of experimental Medicine » (1937) à partir de la table de Zibordi insiste sur l'importance des nombres par mm³ de chacune des catégories de leucocytes et publie une nouvelle table. En 1943, MM. Cyrus C. Sturgis et Frank H. Bethell, dans un article de « Physiological Reviews », citent les chiffres donnés par plusieurs auteurs parmi lesquels Poncher, Magnusson, Bethell, Suzuki, Osgood. Enfin citons la table que MM. Blackfan et Diamond établissent dans un ouvrage paru en 1944 : « Atlas of the blood in children ».

Si tous ces ouvrages donnent une expression numérique des variations quantitatives des leucocytes avec l'âge, si plusieurs d'entre eux indiquent, pour chaque catégorie d'âge, le domaine de variation des nombres leucocytaires normaux, moins nombreux et plus récents sont ceux qui nous apportent une analyse ou une explication des différences entre numérations chez plusieurs individus normaux ou chez un même individu normal. Après quelques travaux traitant d'aspects particuliers de la question, tels ceux de Hayem qui a signalé la leucocytose digestive, tels ceux de Levine et Golden qui, en 1922, montrèrent que le nombre de leucocytes augmente avec le rythme cardiaque, parurent des travaux plus vastes : dans leur article « Variations in withe blood cell counts » paru en 1935 dans « Physiological Reviews », MM. Garrey et Bryan décrivent les variations physiologiques et analysent l'ensemble des conditions qui les déterminent, alors que MM. Sturgis et Bethell dans leur article de 1943 étudient leur mécanisme. Enfin, signalons l'important ouvrage de MM. Whitby et Britton « Disorders of the blood » paru en 1946. Si tous ces auteurs ne sont pas d'accord sur l'importance relative des facteurs de variations, l'existence et les effets d'un grand nombre d'entre eux semble établis. Chez les très jeunes enfants, les variations quantitatives physiologiques ne se manifestent pas sous la même forme que chez l'adulte. Quelques hématologistes ont remarqué ce phénomène, mais il n'est pas

encore nettement formulé et le travail explicatif en reste à ses débuts avec l'article de MM. Fletcher et Mitchell paru en 1927 dans l'« American journal of diseases of children », avec celui de M. Kato paru en 1937 dans le « Journal of Pediatrics » sous le titre « Leucocytes in infancy and childhood », avec un passage de la « Clinical Hematology », ouvrage que M. Wintrobe fit paraître en 1944. Dans leur article sur « Les lymphocytoses absolues de l'enfance » paru en 1948 dans la « Revue d'Hématologie », MM. Jean Bernard et J. Lapresle signalent la constance des nombres absolus de polynucléaires chez l'enfant et l'existence de lymphocytose physiologique parfois très élevée chez le nourrisson.

Reste la question de la précision des numérations et de leur interprétation. Elle fut étudiée par MM. Bryan, Chastain et Garey en 1935, par M. Barnett en 1933, par MM. Mainland, du Biliez et Stewart en 1935, par M. Plum en 1936, par MM. Mainland, Lœdez et Joseph en 1935, par MM. Golder et Mann en 1938, par M. Boveri en 1939. Chacun de ces auteurs publia quelques résultats partiels que reprirent MM. Sturgis et Bethell dans leur article de 1943 déjà deux fois cité ici. En conclusion de cette synthèse, MM. Sturgis et Bethell remarquent que les différents auteurs ne s'accordent pas sur la meilleure technique de numération. En France, M. Lavergne publie dans la revue « Le Sang » (n° 3, 1944) un article intitulé « Concordance et discordance des résultats fournis par différents types d'hématimètres » où il attire l'attention sur l'importance de l'emploi d'un matériel de numération de contenance exactement contrôlée. M. Bessis insiste dans son traité paru en 1948 « Cytologie sanguine normale et pathologique » sur la façon d'interpréter les résultats des numérations, tandis que M. Gillon dans la revue « Le Sang » (n° 7, 1948) montre combien sont différents les résultats de numérations pratiquées dans plusieurs laboratoires sur des populations analogues.

Ainsi, dans ce domaine, à la lumière de recherches

plus approfondies, des progrès d'ordre technique restent à faire et une bonne méthode d'interprétation des résultats doit être déterminée. Cette méthode ne pourra d'ailleurs être mise au point que lorsque seront mieux étudiées les variations physiologiques dont il faudrait tenir compte pour interpréter une numération. De plus, de tels progrès aideront à l'établissement de tables de normalité plus précises qui permettront au médecin de faire des diagnostics hématologiques plus fins et de restreindre la zone indécise qui sépare le normal du pathologique. Ainsi les trois domaines de l'hématologie que nous avons particulièrement envisagés dans cette brève et incomplète étude historique sont-ils unis entre eux et sont-ils toujours ouverts à la recherche hématologique.

LE MATERIEL

Pour étudier l'influence de l'âge sur le nombre de leucocytes et sur la formule leucocytaire, nous avons essayé d'éliminer certains facteurs de variations qui auraient compliqué notre étude.

C'est avec ce souci que nous avons recueilli les résultats d'examens leucocytaires dans le seul laboratoire de la Consultation de Médecine de l'hôpital Hérold, service actuellement dirigé par Monsieur le Docteur Jean Bernard. Toutes ces numérations ont été pratiquées par le même technicien; les plus anciennes remontent à la fin de l'année 1945, les plus récentes datent du premier trimestre de l'année 1948. C'est avec l'hématimètre de Malassez après dilution au 1/200^e dans du liquide de Marcano que furent faites toutes les numérations. Sur chaque lame portant un frottis coloré par la méthode de May Grunwald, 200 cellules ont été comptées selon des bandes longitudinales. Les prélèvements ont toujours été pratiqués le matin indifféremment sur des sujets à jeûn ou en état de digestion.

Nous avons éliminé les résultats provenant d'individus malades en relisant les dossiers médicaux établis à la Consultation, appréciant l'état de santé de chaque sujet sur le contexte clinique, radiologique, biologique. Nous avons ainsi retenu 658 résultats provenant d'autant d'enfants différents âgés de 6 mois à 15 ans révolus que nous pouvons considérer comme des enfants en bonne

santé. Ajoutons qu'il s'agit d'enfants vivant à Paris ou dans la proche banlieue de cette ville.

Les sujets ont été répartis en 12 catégories ou classes d'âge. La première comprend les enfants âgés de 6 mois à 1 an, la deuxième les enfants de 1 à 2 ans et ainsi de suite d'année en année jusqu'à la 10^e catégorie qui est celle des enfants de 9 à 10 ans; la 11^e groupe les enfants de 10 à 12 ans et la 12^e les adolescents de 12 à 16 ans. Le tableau ci-dessous indique le nombre de sujets dont nous disposons dans chaque classe d'âge.

Ages	6 mois	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans	10 ans	12 ans	
Nombres d'enfants	60	54	53	48	37	55	31	53	50	36	78	103	Total 658

Nota : Chaque classe est désignée par le plus jeune âge qu'elle contient

A partir des numérations et formules que nous avons recueillies, nous allons, d'un point de vue statistique, étudier successivement :

- Les nombres de leucocytes par mm³;
 - Les pourcentages des différentes catégories de leucocytes;
 - Leur nombre par mm³.
-

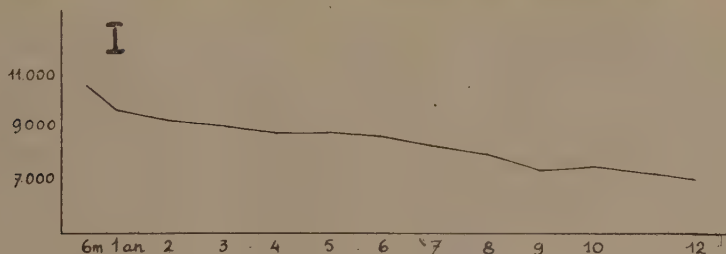
LES LEUCOCYTES

I. — *La moyenne :*

Pour chaque classe d'âge nous avons calculé la moyenne des nombres de leucocytes par mm^3 . Les résultats sont donnés dans le tableau I.

TABEAU I

Ages	6 mois	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans	10 ans	12 ans
Nombre moyen de leucocytes par mm^3 .	10.500	9.750	9.350	9.100	8.850	8.900	8.700	8.400	8.050	7.450	7.550	7.150

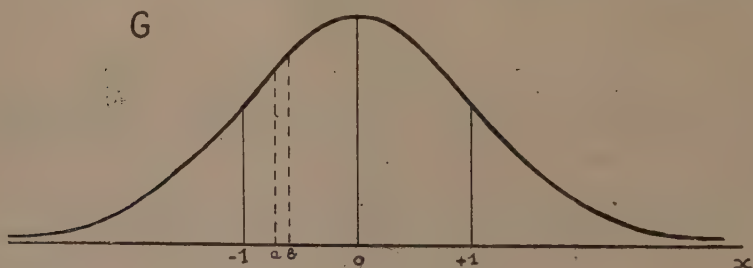


Construite d'après ce tableau, la courbe I indique les nombres moyens de leucocytes en fonction de l'âge. Elle montre que :

— Le nombre moyen de leucocytes décroît avec l'âge;

— La diminution est plus rapide au début de l'enfance qu'à la fin.

Pour comparer nos résultats avec ceux que nous fournit la littérature, il nous est nécessaire de savoir apprécier l'ordre de grandeur des différences qui peuvent être considérées comme normales. L'absence de renseignements autres que les nombres moyens eux-mêmes dans les ouvrages consultés nous oblige à procéder de la façon suivante : soit, pour une des classes d'âge, 8 à 9 ans par exemple, tous les enfants qui sont assimilables à ceux que nous avons étudiés, autrement dit la population dont notre groupe de 50 sujets constitue un échantillon valablement représentatif. Elle est évidemment très nombreuse. Considérons-en tous les échantillons possibles de 50 individus, c'est-à-dire tous les groupes de 50 individus qu'on peut imaginer dans la population et dont chacun aurait pu être mis fortuitement à notre disposition à la place de celui que nous avons réellement étudié. Le nombre de ces échantillons est très élevé, de l'ordre de 10^{15} pour une population de 10.000 individus. Pour chacun de ces échantillons on pourrait calculer le nombre moyen de leucocytes. Si l'on considère les différentes valeurs du nombre moyen qu'on obtiendrait ainsi, un raisonnement simple nous enseigne que le pourcentage des échantillons donnant des nombres moyens situés dans un petit intervalle $[a, b]$ peut être calculé avec une bonne approximation, à condition que l'importance des échantillons soit suffisante ($n > 30$) et que l'effectif de la population soit élevé. Ayant tracé la célèbre courbe en cloche de Gauss (figure G), prenons l'origine o



comme abscisse de la moyenne pour toute la population

et — comme unité de longueur sur l'axe des abscisses,

$$\frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

σ étant l'écart type sur toute la population, c'est-à-dire la racine carrée de la moyenne arithmétique des carrés des écarts à la moyenne de tous les nombres de leucocytes constituant la population. Remarquons que nous ne connaissons pas les valeurs de cette moyenne et de cet écart type mais il nous suffit qu'ils existent. Connaissant l'origine et l'unité de longueur sur notre axe, on peut dire que tout nombre moyen de leucocytes correspond à un point et inversement. Soit un petit intervalle $[a, b]$ quelconque. La surface totale comprise entre la courbe et l'axe des abscisses étant évaluée à 100, le pourcentage des échantillons pour lesquels le nombre moyen est situé dans $[a, b]$ est égal à l'aire comprise entre la courbe, l'axe des abscisses et les perpendiculaires à cet axe menées respectivement par a et par b . Les ouvrages de statistiques donnent des tables où, pour différentes valeurs de $[a, b]$, on lit directement les valeurs des aires correspondantes. On remarque que le pourcentage d'échantillons pour lesquels le nombre moyen s'écarte :

— de plus de 2 fois l'unité est inférieur à 5 %;

— de plus de 3 fois l'unité est inférieur à 1 %.

C'est dire que les échantillons, sauf une infime minorité, donnent par leur moyenne une bonne estimation de la moyenne sur toute la population. Il est d'usage courant en statistique et ce procédé est validé par une longue expérience, d'admettre que lorsque l'échantillon obtenu l'a été dans des conditions assimilables à celles d'un tirage de loterie, ce qui est notre cas, on ne tombe pratiquement pas sur un échantillon exceptionnel; plus précisément on ne tombe pas sur un échantillon dont la composition n'est présentée que par 5 % des échantillons de même effectif. On peut donc admettre que la moyenne m calculée sur notre échantillon donne une bonne estimation de la moyenne que l'on pourrait cal-

culer sur toute la population. Soit σ_0 l'écart type du nombre de leucocytes sur notre échantillon d'effectif n ,

un raisonnement classique montre que $\frac{\sigma_0}{\sqrt{n-1}}$ donne

une bonne estimation de $\frac{\sigma}{\sqrt{n}}$. On appelle intervalle de

sécurité à 95 %, l'intervalle obtenu en portant sur l'axe des abscisses de la courbe de Gauss 2 fois cette quantité

$\frac{\sigma_0}{\sqrt{n-1}}$ de part et d'autre de l'origine. A l'origine corres-

pond évidemment la moyenne m calculée sur notre échantillon. La signification pratique de l'intervalle de sécurité à 95 % est que les écarts des nombres moyens

à m supérieurs à $\pm 2 \frac{\sigma_0}{\sqrt{n-1}}$ ont une chance sur vingt

de se produire, si l'on veut attribuer ces écarts aux hasards de l'échantillonnage, c'est-à-dire si l'on exclut l'hypothèse de toute erreur systématique.

Pour chacune de nos classes d'âge, après avoir calculé les écarts types, nous avons obtenu les valeurs de

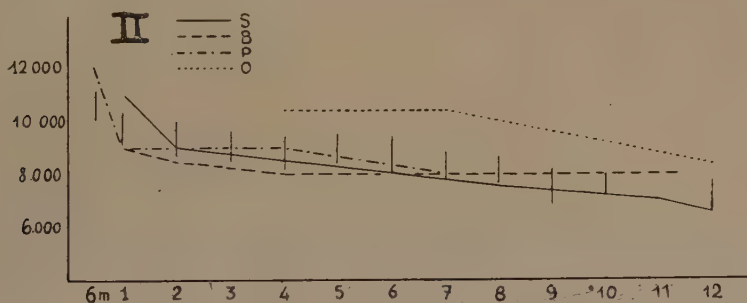
$m - 2 \frac{\sigma_0}{\sqrt{n-1}}$ et de $m + 2 \frac{\sigma_0}{\sqrt{n-1}}$. Dans le tableau II, au-

dessous de ces valeurs, nous avons inscrit les moyennes données par MM. Poncher, Osgood, Blackfan et Diamond, Zibordi, Suzuki, Perlin. Les résultats de Poncher et d'Osgood sont tirés de l'article de Sturgis et Bethell [16], ceux de Blackfan et Diamond sont tirés de leur Atlas [8], ceux de Zibordi et de Suzuki de l'article de Suzuki [17], enfin ceux de Perlin du traité de Baar et Stransky [5]. Les classes d'âges données par ces différents auteurs ne correspondant pas toujours à celles que nous avons employées, nous avons utilisé au mieux leurs résultats pour les comparer aux nôtres.

Nota : Les chiffres entre crochets renvoient à la bibliographie donnée à la fin de ce travail.

TABEAU II

Âges	6 mois	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans	10 ans	11 ans	12 ans
σ_0	9.930	9.150	8.770	8.600	8.220	8.480	8.020	7.910	7.470	6.700	7.150		6.750
$\sqrt{n-1}$													
σ_0	11.150	10.310	9.890	9.590	9.440	9.370	9.400	8.840	8.590	8.140	8.000		7.530
$\sqrt{n-1}$													
Blackfan et Diamond...		9.000	8.500		8.000				8.000			8.000	
Perlin			11.217	9.875	10.010	9.813	8.353				8.555		8.555
Suzuki		11.000	9.250	8.900	8.440	8.100	7.600	7.400	7.200		6.650	6.600	
Poncher		11.000	9.000		8.500		8.000		7.500			7.000	6.500
Osgood	12.000	9.000			9.000			8.000				8.000	
					10.400			10.400					8.400



Pour ne pas le surcharger, nous avons indiqué sur le graphique II les moyennes données par quatre seulement de ces auteurs : Suzuki, Blackfan, Poncher, Osgood, respectivement désignés par S, B, P, O. L'âge est porté en abscisse, les nombres moyens de leucocytes en ordonnée. Les segments parallèles à l'axe des ordonnées représentent les intervalles de sécurité que nous avons calculés.

Sur le graphique et le tableau, nous voyons que les nombres moyens de leucocytes donnés par Perlin, Suzuki, Blackfan et Diamond, Poncher diminuent avec l'âge et que la diminution est plus grande au début

qu'à la fin de l'enfance. C'est la conclusion que nous avons tirée de nos résultats. D'autre part, pour presque toutes les classes d'âge, les nombres moyens indiqués par ces auteurs sont situés à l'intérieur de nos intervalles de sécurité. On peut dire que nos résultats concordent avec ceux de presque tous les auteurs cités ici. Cette conclusion ne s'applique pas aux résultats donnés par Osgood : il indique un nombre moyen constant entre 4 et 8 ans et ses résultats s'écartent notablement des nôtres et de ceux de tous les auteurs plus haut cités. En effet, si l'âge influe sur le nombre moyen de leucocytes, d'autres facteurs agissent aussi sur ce nombre. Sur une numération donnée, retenons en particulier le rôle des conditions physiologiques au moment du prélèvement, de la technique (technique de prélèvement et de numération) avec la part d'erreur qui revient au technicien, l'erreur très importante due à la stabilisation au hasard des leucocytes. L'erreur sur la somme des nombres de leucocytes étant la somme des erreurs sur chaque numération, certaines erreurs peuvent se compenser. C'est le cas pour la stabilisation au hasard des cellules qui donne une erreur nulle sur la moyenne à condition que l'effectif de l'échantillon soit élevé. D'autres erreurs peuvent s'ajouter : tel serait le cas d'une erreur systématique en trop ou en moins de la part du technicien dans le compte des cellules.

II. — *Médiane, quartiles, nombres extrêmes de leucocytes :*

La moyenne est une valeur type commode, peu sensible aux fluctuations de l'échantillonnage, résumant tous les nombres d'une série statistique. Mais, à elle seule, elle ne suffit pas à caractériser la série : bien qu'influencée par les nombres extrêmes de leucocytes, la moyenne ne donne pas d'indications précises sur ces nombres, d'autre part elle ne montre pas comment se groupent autour d'elle les valeurs de la variable, autrement dit

elle n'indique pas la dispersion des nombres de leucocytes. Aussi doit-on lui adjoindre d'autres caractéristiques de la série envisagée tel l'écart type.

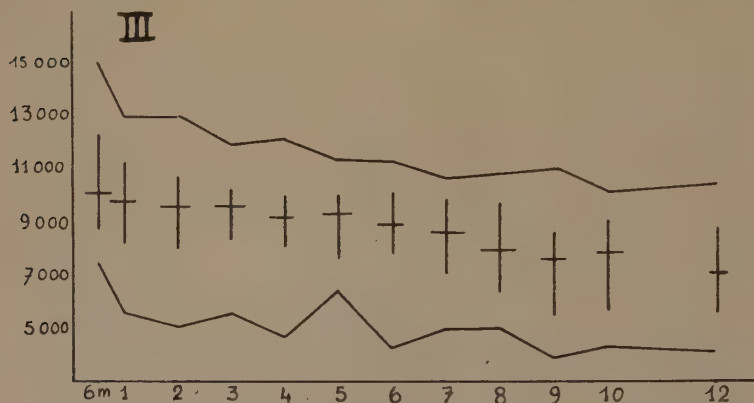
Nous avons préféré nous servir d'un procédé qui utilise sans les transformer des nombres de leucocytes réellement recueillis, ce qui lui confère deux avantages : celui d'être simple et celui de nous rapprocher de nos données. Pour chaque classe d'âge, après avoir classé par ordre de grandeur nos nombres de leucocytes, nous avons cherché celui qui sépare les autres en deux groupes d'effectif égal. Nous avons ainsi obtenu la médiane. Remarquons que, si le nombre des individus de l'échantillon est pair, on adopte pour valeur de la médiane la moyenne arithmétique des deux valeurs centrales de la variable. Il est aussi facile de trouver les premier et troisième quartiles, valeurs telles que le quart des numérations soit inférieur au premier quartile et que le quart des numérations soit supérieur au troisième quartile. De part et d'autre de ces trois nombres, nous avons donné les valeurs extrêmes de la variable ou plutôt des valeurs telles que 5 % au plus et 4 % au moins des observations soient situées au delà de ces valeurs. En effet on peut considérer que les nombres situés à l'extérieur de l'intervalle compris entre les deux valeurs ainsi définies sont à la limite du domaine normal et du domaine pathologique et pourraient appartenir à celui-ci.

Dans le tableau III nous avons inscrit ces valeurs caractéristiques pour chaque classe d'âge.

TAB. LEAU III

Ages	6 mois	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans	10 ans	12 ans
p ...	75	56	52	56	48	64	44	50	50	40	44	42
q ₁ ..	87	83,5	80	84	80	76	79,5	70	64,5	56	58	55,5
q ₂ ..	101	98,5	96	96	92	94	89	87	80	77	79	72
q ₃ ..	124	112	106,7	102	100	100	100,5	98	97	86	90	88
P ..	150	130	130	120	122	114	112	107	108	110	102	104

p et P désignent les nombres extrêmes tels que nous les avons définis dans le texte, q₁ désigne le premier quartile, q₂ la médiane, q₃ le troisième quartile.



Le graphique III indique les variations de ces nombres en fonction de l'âge. L'intervalle compris entre le 1^{er} et le 3^e quartile ou interquartile est représenté par un segment de droite parallèle à l'axe des ordonnées, ce segment est coupé par un trait perpendiculaire au niveau de la médiane. Les différentes valeurs de p et de P ont été jointes respectivement entre elles. Comme nous l'avons constaté avec les nombres moyens, ces différentes valeurs de la variable décroissent dans l'ensemble avec l'âge. Les valeurs extrêmes indiquent l'étendue du domaine de variation des nombres de leucocytes qui composent nos échantillons. Enfin, pour chacun de ceux-ci, l'interquartile correspondant indique la concentration autour de la médiane puisque cet intervalle contient la moitié des nombres de leucocytes.

LA FORMULE LEUCOCYTAIRE

1. — Taux moyens :

En ce qui concerne les différentes catégories de leucocytes, nous avons calculé les pourcentages moyens (m %) suivants :

TABLEAU IV

Ages	6 mois	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans	10 ans	12 ans
PN m%	38	41,5	44,5	48,5	48,5	50,5	52,5	53	55	57	58	60
PE m%	2	1,8	2,3	2,5	3,3	2,5	2,3	2,5	2,5	2,2	2,2	2
PB m%	0,5	0,2	0,2	0,5	0,2	0,5	0,2	0,5	0,5	0,3	0,3	0,5
L m%	50	47,5	43	40	38,5	36	35	34,5	32	30,5	29	28
M m%	9,5	9	10	8,5	9,5	10,5	10	9,5	10	10	10,5	9,5

Les polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et basophiles sont respectivement désignés par PN, PE, PB, les lymphocytes par L et les monocytes par M.

Sur la courbe IV nous avons porté, en fonction de l'âge, les pourcentages moyens de monocytes, de polynucléaires neutrophiles et de lymphocytes. L'étude du tableau IV et de la courbe IV confirme des faits bien connus :

- Le pourcentage moyen de polynucléaires neutrophiles croît avec l'âge.
- Le pourcentage moyen de polynucléaires éosinophiles est constant avec l'âge.

- Le pourcentage moyen de lymphocytes décroît avec l'âge.
- Le pourcentage moyen de monocytes est constant avec l'âge.



- Le pourcentage moyen de polynucléaires neutrophiles croît plus vite, celui de lymphocytes décroît plus vite au début de l'enfance qu'à la fin.

Par le procédé déjà employé pour les nombres moyens de leucocytes, nous avons comparé nos résultats avec ceux de quelques auteurs : pour chacune des populations constituées par les pourcentages de polynucléaires neutrophiles, de lymphocytes ou de monocytes appartenant à chacune des classes d'âge, nous avons calculé l'intervalle de sécurité à 95 % de la moyenne. Cet intervalle est, comme nous l'avons déjà vu, compris

entre $m - 2 \frac{\sigma_0}{\sqrt{n-1}}$ et $m + 2 \frac{\sigma_0}{\sqrt{n-1}}$, m étant le pour-

centage moyen calculé sur l'échantillon considéré, σ_0 l'écart type calculé sur cet échantillon d'effectif n . Dans le tableau V au-dessous des différentes valeurs de

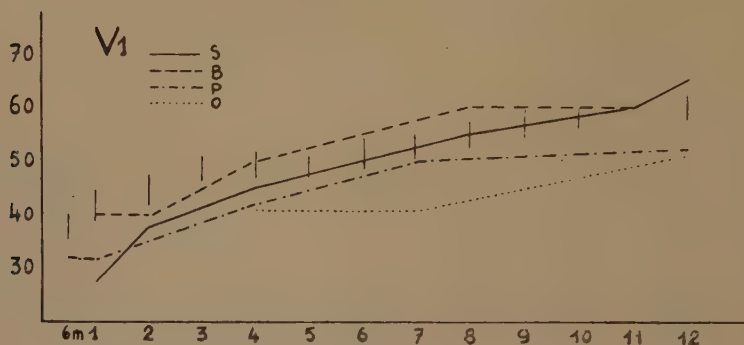
$m - 2 \frac{\sigma_0}{\sqrt{n-1}}$ et de $m + 2 \frac{\sigma_0}{\sqrt{n-1}}$, nous avons porté les pourcentages moyens donnés par Blackfan et Diamond, par Zibordi, par Poncher et par Osgood.

TABLEAU V

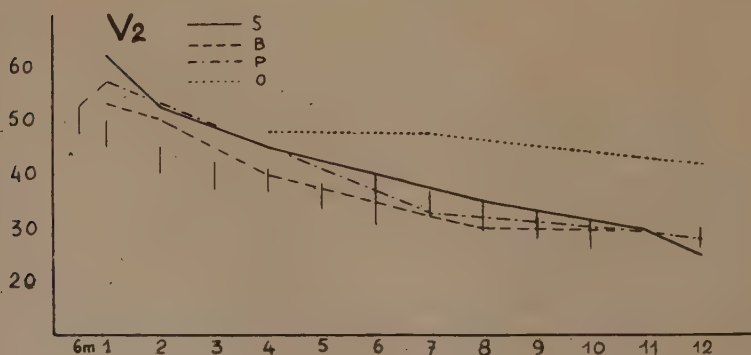
Ages		6 mois	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans	10 ans	11 ans	12 ans
%	$m - 2 \frac{\sigma_0}{\sqrt{n-1}}$	36	39	42	46,5	46,5	18	19,5	51	53,5	54,5	56,5		59
	$m + 2 \frac{\sigma_0}{\sqrt{n-1}}$	40	44	16,5	50,5	51	52,5	55,5	54,5	57	59,5	59,5		61,5
	Blackfan et Diamond.		40	40		50				60			60	
	Zibordi		37	39	40	44	46	17	50	53		56	59	
	Suzuki			27,5	37,5	45		50		55			60	65
	Poncher	32	32			42			50				52	
	Osgood					41			41					51
%	$m - 2 \frac{\sigma_0}{\sqrt{n-1}}$	47,5	45	41	37,5	36,5	33,5	31	32,5	29,5	27,5	27		26,5
	$m + 2 \frac{\sigma_0}{\sqrt{n-1}}$	52,5	50,5	45,5	42,5	41	38	39	36,5	34	33	31		29,5
	Blackfan et Diamond.		53	50		40				30			30	
	Zibordi		53	49	47	42	39	39	38	36		33	29	
	Suzuki			62,5	52,5	45		40		35			30	25
	Poncher	52,5	57			45			33				28	
	Osgood					48			48					42
%	$m - 2 \frac{\sigma_0}{\sqrt{n-1}}$	8	7,5	7	7	8	9	7,5	8	8,5	8,5	9		8,5
	$m + 2 \frac{\sigma_0}{\sqrt{n-1}}$	11	10,5	12,5	10	11	12	12,5	11	12	12	11,5		10,5
	Blackfan et Diamond.		5	8		8				8			8	
	Zibordi		8	8,5	9,5	10,5	11		8,5	8		8,5	9	
	Suzuki		5	5		5,5		5,5		5,5			6	6
	Poncher	4	4			4			4				4	
	Osgood					3			3					4

Les classes d'âge sont celles que nous avons employées pour les nombres moyens de leucocytes.

Sur le graphique V_1 où les intervalles de sécurité de nos pourcentages moyens de polynucléaires neutrophiles

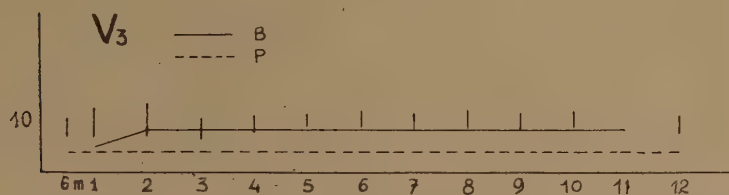


sont représentés par des segments de droite parallèles à l'axe des ordonnées, sont indiqués les pourcentages moyens de polynucléaires neutrophiles donnés par Suzuki, Blackfan et Diamond, Poncher, Osgood. Le graphique V_2 est construit de la même manière avec



les pourcentages moyens de lymphocytes. En ce qui concerne les monocytes, seuls les résultats de Poncher et de Blackfan et Diamond ont été indiqués sur le gra-

phique V_3 . L'examen du tableau V et des courbes corres-



pondantes montre que la croissance des pourcentages moyens de polynucléaires neutrophiles, la décroissance des pourcentages moyens de lymphocytes, la constance des pourcentages moyens de monocytes avec l'âge sont des phénomènes retrouvés par tous les auteurs cités. Mais alors que les nombres moyens de leucocytes donnés par presque tous ces auteurs et par nous-mêmes pouvaient être considérés comme analogues, on ne peut pas en dire autant des pourcentages moyens. En effet :

- Nos résultats concordent avec ceux de Blackfan et Diamond pour les trois catégories de leucocytes étudiées.
- Pour les lymphocytes et les polynucléaires neutrophiles, les résultats donnés par Suzuki, par Zibordi, par Poncher et surtout par Osgood sont dans l'ensemble éloignés les uns des autres et s'écartent aussi des nôtres.
- En ce qui concerne les monocytes, Poncher, Suzuki, Osgood indiquent des pourcentages moyens situés entre 3 et 6 et Zibordi, Blackfan et Diamond et nous-mêmes des pourcentages moyens situés entre 3 et 6 et Zibordi, Blackfan

II. — Médiane, quartiles, valeurs extrêmes :

Ainsi que nous l'avons fait avec les nombres de leucocytes par mm^3 , pour chaque classe d'âge nous avons

extrait des séries formées respectivement par les taux de polynucléaires neutrophiles, par les taux de lymphocytes et par les taux de monocytes quelques valeurs particulières : q_1 le premier quartile, q_2 la médiane, q_3 le troisième quartile et p et P les valeurs extrêmes telles que 5 % au plus et 4 % au moins des pourcentages soient situés au delà de ces valeurs (tableau VI).

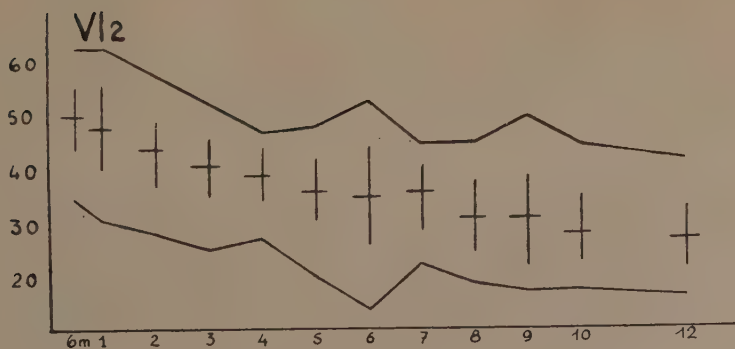
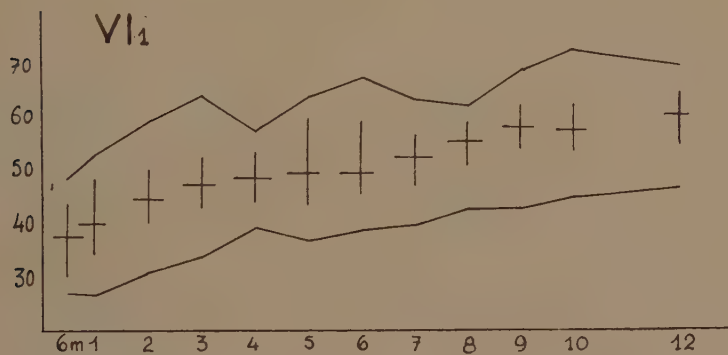
TABLEAU VI

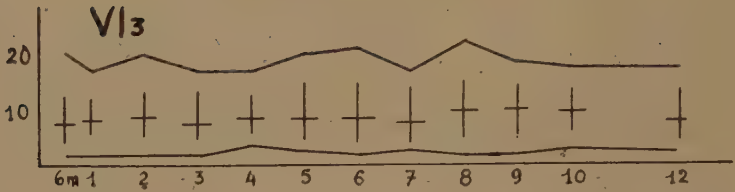
Ages	6 mois	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans	10 ans	12 ans	
PN %	p ..	27	27	31	34	39	37	39	40	43	43	45	17
	q ₁ ..	33	34	40	44	44	44,7	46	48	51,5	54	55,5	56
	q ₂ ..	38	40,5	45	48	49	50	50	53	56	58,5	58	61
	q ₃ ..	44	48,5	50	52	53	60	59	57	59,5	62	62	65
	P ..	49	53	59	64	58	64	68	64	63	69	73	70
L %	p ..	35	31	28	25	27	20	14	22	19	17	17	16
	q ₁ ..	44	40,5	37,5	35	35	31	26,7	29,5	25	23	23	22,7
	q ₂ ..	50,5	48	44	41	39	36	35	36	31	31	28	27
	q ₃ ..	57	56	49,7	45	43,7	41,2	45,2	40	38	39	35	33
	P ..	63	63	58	53	47	48	53	45	45	50	45	42
M %	p ..	2	2	2	2	4	3	2	3	2	2	3	2
	q ₁ ..	4	6	5	6	6,2	5,7	5	6	6	5	6	4
	q ₂ ..	8	8,5	9	8	9	9	9	8	10	10,5	10	8
	q ₃ ..	13	12	13,5	14	12	15	14,2	14	15	13	14	14
	P ..	21	18	21	18	18	21	22	18	23	19	18	18

Pour les polynucléaires éosinophiles et basophiles la médiane se confond en général avec la moyenne, d'autre part q_1 se confond parfois avec p ou avec la médiane et q_3 avec la médiane ou avec P. En effet l'amplitude de variation est faible. Pour donner une idée de cette amplitude nous avons pour chacune de ces deux catégories de polynucléaires inscrit dans le tableau suivant les valeurs extrêmes p et P de chaque côté de la moyenne m.

Ages		6 mois	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans	10 ans	12 ans
PE %	p ..	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	m ..	2	2	2,5	2,5	3,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2	2	2
	P ..	5	5	6	5	7	7	5	7	5	4	5	6
PB %	p ..	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	m ..	0,5	0,2	0,2	0,5	0,2	0,5	0,2	0,5	0,5	0,3	0,3	0,5
	P ..	2	1	1	2	1	2	1	2	2	2	2	2

Construites d'après le tableau VI suivant le procédé indiqué plus haut pour les nombres de leucocytes, les courbes VI₁, VI₂ et VI₃ sont respectivement relatives au





taux de polynucléaires neutrophiles, au taux de lymphocytes et au taux de monocytes. Pour chacune de ces trois catégories de leucocytes, le processus de variation avec l'âge des valeurs particulières étudiées (p , q_1 , q_2 , q_3 et P) est dans l'ensemble le même que celui d'évolution de la moyenne avec l'âge, à savoir :

- Croissance pour les polynucléaires neutrophiles;
- Décroissance pour les lymphocytes;
- Constance pour les monocytes.

L'intervalle compris entre les valeurs extrêmes indique, pour chaque sorte de leucocytes, l'amplitude de variation des taux normaux à un âge donné. Enfin, pour toute catégorie d'âge et pour chaque sorte de leucocytes, la moitié des résultats est contenue entre le premier et le troisième quartile.

LES NOMBRES ABSOLUS DES DIFFERENTES VARIETES DE LEUCOCYTES

I. — Nombres moyens :

Pour chaque individu, en multipliant chacun des pourcentages de la formule leucocytaire par le nombre de leucocytes par mm^3 , on obtient les nombres par mm^3 souvent appelés nombres absolus des différentes variétés de leucocytes. Les moyennes par classe d'âge des nombres absolus ont été réunies dans le tableau VII.

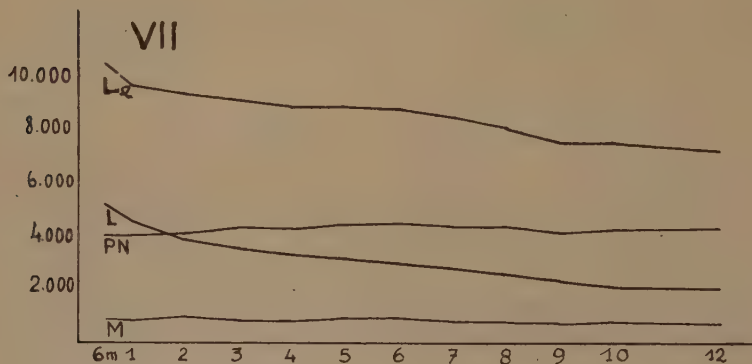
TABLEAU VII

Ages	6 mois	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans	10 ans	12 ans
PNm ..	4.000	4.050	4.150	4.400	4.300	4.500	4.550	4.450	4.400	4.250	4.350	4.300
PEm ..	200	180	220	230	290	220	200	210	200	160	170	140
PBm ..	50	20	20	40	20	40	20	40	40	20	20	40
Lm ...	5.250	4.650	4.050	3.650	3.400	3.200	3.050	2.900	2.600	2.300	2.150	2.000
Mm ...	950	850	950	780	840	940	870	800	800	740	800	670

m désigne les nombres absolus moyens des polynucléaires neutrophiles (PN), éosinophiles (PE), basophiles (PB), des lymphocytes (L) et des monocytes (M).

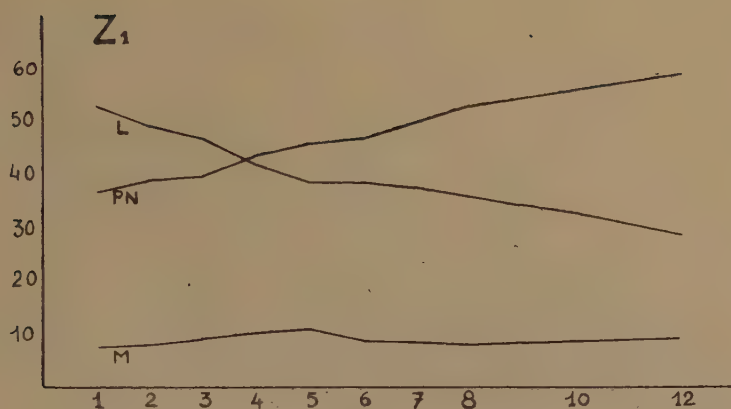
Construit d'après ce tableau, le graphique VII indique en fonction de l'âge les nombres absolus moyens de leucocytes et des trois plus importantes variétés de ceux-ci : polynucléaires neutrophiles, lymphocytes, monocytes.

A la lecture du tableau VII un fait nous frappe immédiatement : le nombre absolu moyen de polynucléaires neutrophiles nous paraît à peu près constant avec l'âge (il varie de 4.000 à 4.550), alors que le nombre absolu moyen de lymphocytes décroît avec l'âge (de 5.250 à 6 mois il passe à 2.000 entre 12 et 16 ans). Sur le graphique VII la ligne qui joint les points représentant



les nombres absolus moyens de polynucléaires nous semble à peu près parallèle à l'axe des abscisses, tandis que la courbe relative aux nombres moyens de lymphocytes descend vers ce même axe et paraît à peu près parallèle à la courbe des leucocytes.

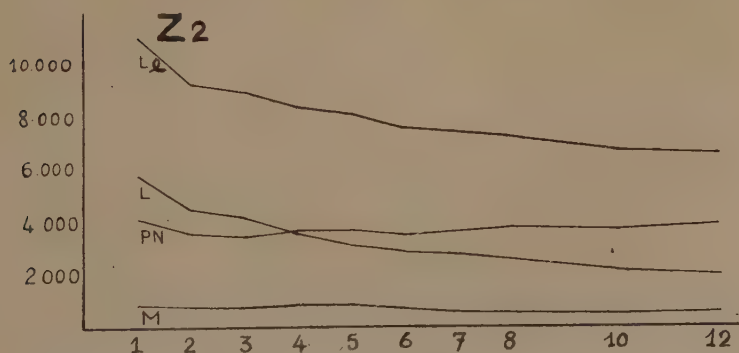
Ce fait a été décrit par de nombreux auteurs tel Suzuki dans son article [17] : à partir des données de Zibordi, Suzuki calcule pour plusieurs classes d'âge le nombre moyen de polynucléaires et constate qu'il reste constant durant toute l'enfance. C'est ce phénomène qu'illustre le graphique Z_1 qui indique en fonction de l'âge les nombres moyens de polynucléaires neutrophiles, de lymphocytes et de monocytes calculés d'après les résultats de Zibordi. En effet nous pouvons tirer de l'étude de ce graphique les conclusions que nous avait déjà suggérées l'étude de notre graphique VII à savoir :



— Parallélisme de la courbe des lymphocytes et de la courbe des leucocytes qui sont toutes deux descendantes.

— Parallélisme de la courbe des polynucléaires neutrophiles et de l'axe des abscisses.

En regard de ce dessin, le graphique Z₂ (pourcenta-



ges moyens de polynucléaires neutrophiles, de lymphocytes et de monocytes donnés par Zibordi) rappelle le processus d'évolution de ces taux au cours de l'enfance; en particulier :

- Croissance du taux moyen de polynucléaires neutrophiles;
- Décroissance du taux moyen de lymphocytes.

II. — *Indice de corrélation entre les nombres absolus de polynucléaires neutrophiles et l'âge :*

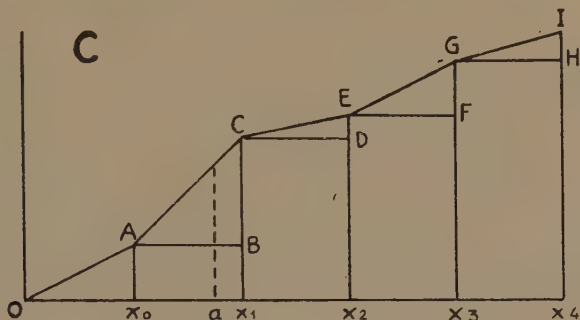
La notion de constance au cours de l'enfance a été entrevue en ce qui concerne la moyenne des nombres de polynucléaires neutrophiles. Reste à savoir si ce fait peut être retrouvé pour tous les nombres de polynucléaires neutrophiles. C'est en effet le problème qui intéresse l'hématologiste lequel doit interpréter des leucogrammes particuliers et non pas une moyenne. D'autre part, il est utile de donner à ce phénomène de constance une expression numérique pour le situer avec précision. C'est dans ce but que nous avons recherché quelle corrélation existe entre les nombres de polynucléaires et l'âge, c'est-à-dire dans quelle mesure le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles dépend de l'âge.

Avant d'aborder cette étude, rappelons quelques définitions : soit X une variable statistique, c'est-à-dire toute fonction définie sur une population d'effectif N , soit n le nombre des éléments de la population qui donnent

à X une valeur x , — $\frac{n}{N}$ est la fréquence de x et la donnée

des fréquences de toutes les valeurs de X constitue la distribution ou la loi de la variable X . Pour simplifier les calculs, on peut grouper les éléments de la population en classes, c'est-à-dire réunir tous les individus pour lesquels la variable a une valeur comprise dans un intervalle donné appelé intervalle de classe, et calculer la fréquence pour chacune de ces classes. C'est ainsi que nous avons procédé. La loi de X peut être représentée graphiquement de plusieurs façons et notamment par la « courbe cumulative » (figure C). C'est une courbe en escalier; les parties verticales indiquent par leur position les différentes valeurs de X et par leur longueur les fréquences correspondantes. Cette courbe fait correspondre à tout nombre a la fréquence des individus pour lesquels X est inférieur à a ou $X \leq a$

(fréquence cumulée). Pour nous les valeurs de X ne sont que des extrémités d'intervalles dont toutes les valeurs intérieures sont possibles. En supposant uniforme la répartition de ces valeurs dans chaque intervalle, on est amené à remplacer la courbe en escalier par le polygone A, C, E, G figuré sur le dessin C. Ceci



dit, il nous faut encore donner une courte explication sur les lois à deux variables : si, sur une même population, nous définissons deux variables X et Y , la loi de chacune d'entre elles est appelée loi marginale. Soit alors x_i une valeur quelconque de X , dans la sous-population vérifiant $X = x_i$, Y est distribuée suivant une loi qu'on appelle loi de Y liée par x_i . Pour les différentes valeurs de X on a ainsi les différentes lois liées de Y par X . De même, en considérant les lois de X dans les sous-populations vérifiant $Y = y_i$ pour les différents y_i on définit les lois liées de X par Y .

Revenons maintenant aux indices de corrélation : un indice de corrélation est un nombre I compris entre 0 et 1 qui est chargé d'exprimer dans quelle mesure une variable X influence la répartition d'une autre Y . Lorsque les lois liées de Y par X sont toutes identiques entre elles, on démontre que la loi marginale de Y est identique à toutes les lois liées de Y par X et que toutes les lois liées de X par Y sont identiques entre elles et à la loi marginale de X . On dit que X et Y sont indépen-

dantes. Dans ce cas, $I = 0$. Lorsque Y est fonction de X , c'est-à-dire lorsque pour toute valeur de X la loi de Y est réduite à une seule valeur possible, il s'agit de dépendance complète. On a alors $I = 1$. Remarquons que dans ce cas X n'est pas forcément fonction de Y , donc l'indice de X en Y n'est pas le même que celui de Y en X .

Nous utilisons ici l'indice diagonal de M. Fréchet [1] : s'il s'agit par exemple de l'indice de X en Y , on trace la courbe cumulative de la loi marginale de Y et les différentes courbes représentant les lois liées de Y par X . On mesure la longueur s du plus grand segment intercepté sur une parallèle quelconque à la deuxième bissectrice des axes par les courbes cumulatives de chacune des lois liées et de la loi marginale. Particulièrement on reproduit la courbe de la loi marginale sur un papier calque qu'on porte ensuite successivement sur chacune des courbes des lois liées pour mesurer commodément les longueurs s . Puisqu'à chaque valeur de X correspond une loi liée, s est une fonction de X . A chacune des valeurs de s correspond une fréquence. On calcule S la moyenne des différentes valeurs de s . Pour chacune des lois liées, on prend ensuite la médiane et on trace la courbe cumulative de la loi de répartition de Y qui a cette médiane pour seule valeur possible (loi de médiane certaine). Cette valeur de Y est évidemment à la fois médiane et moyenne; c'est d'ailleurs cette valeur que prend toujours Y si, pour une valeur donnée de X , Y ne peut prendre qu'une seule valeur. En mesurant, comme il est indiqué plus haut, les distances sur la deuxième bissectrice de chacune des lois liées à la loi de médiane certaine correspondante, on obtient une seconde fonction de X r dont on prend la moyenne statistique R . A l'indépendance nous avons vu que les lois liées sont identiques entre elles et à la loi marginale, donc tous les s sont nuls et S est nul. Réciproquement, si $S = 0$, tous les s (positifs) sont nuls, toutes les lois liées coïncident avec la loi marginale, il y a indépendance. A la dépendance complète, toutes les

lois liées n'ont qu'une valeur possible qui est la médiane, elles coïncident avec la loi de médiane certaine, tous les r sont donc nuls et R est aussi nul. Inversement, si tous les r (positifs) sont nuls, toutes les lois liées n'ont qu'une valeur possible, la médiane, elles coïncident avec la loi de médiane certaine, on est dans le cas de dépendance complète. Remarquons que R et S ne peuvent être nuls à la fois et posons :

$$I = \frac{S}{R + S}$$

Si $S = 0$ (indépendance), $I = 0$ et inversement.

Si $R = 0$ (dépendance complète), $I = 1$ et inversement.

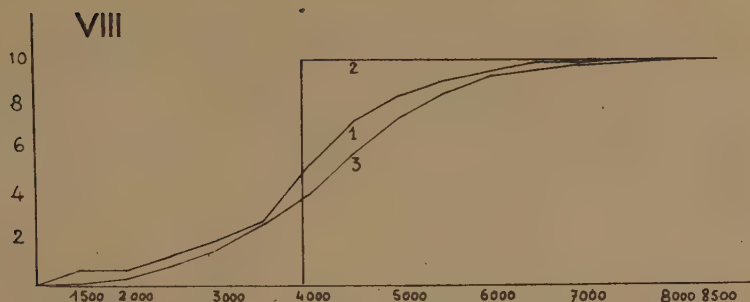
X désignant le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles et Y l'âge, nous avons calculé l'indice diagonal de X en Y pour préciser l'influence de l'âge sur le nombre de polynucléaires. Nous avons groupé les valeurs de X en 15 classes, l'intervalle de classe étant de 500. Sur le tableau VIII nous avons désigné ces classes par leurs valeurs extrêmes. Pour chacune d'elles nous avons inscrit la fréquence cumulée et nous avons répété l'opération d'une part pour chaque catégorie d'âge (lois liées de X par Y), d'autre part pour tous nos résultats (loi marginale de X). Pour chaque classe d'âge nous indiquons la médiane.

Après avoir tracé séparément les 12 courbes cumulatives correspondant aux 12 lois liées, nous avons, sur chacune des figures ainsi obtenues, ajouté la courbe de médiane certaine correspondante et nous avons mesuré les distances s . Ayant ensuite tracé la courbe de la loi marginale, nous l'avons recopiée sur un papier calque que nous avons placé successivement sur les figures précédentes pour mesurer les distances r .

Nous n'avons pas reproduit ici toutes ces courbes. Sur la figure VIII nous avons tracé :

TABLEAU VIII

X Y		1.100 à 1.599	1.600 à 2.099	2.100 à 2.599	2.600 à 3.099	3.100 à 3.599	3.600 à 4.099	4.100 à 4.599	4.600 à 5.099	5.100 à 5.599	5.600 à 6.099	6.100 à 6.599	6.600 à 7.099	7.100 à 7.599	7.600 à 8.099	8.100 à 8.599	Médianes
6 mois		0,05	0,05	0,133	0,2	0,283	0,534	0,735	0,85	0,916	0,95	0,985	1	1	1	1	4.010
1 an		0,019	0,055	0,111	0,259	0,314	0,536	0,650	0,796	0,925	0,962	1	1	1	1	1	3.980
2 ans		0,019	0,038	0,094	0,151	0,284	0,415	0,72	0,85	0,906	0,945	1	1	1	1	1	4.350
3 ans		0	0,024	0,062	0,104	0,188	0,314	0,522	0,835	0,92	0,94	0,98	1	1	1	1	4.520
4 ans		0	0,027	0,054	0,136	0,298	0,38	0,596	0,76	0,921	0,95	0,975	1	1	1	1	4.360
5 ans		0	0	0,054	0,109	0,164	0,252	0,455	0,783	0,89	0,965	1	1	1	1	1	4.640
6 ans		0,032	0,032	0,064	0,097	0,162	0,32	0,452	0,645	0,742	0,872	0,966	1	1	1	1	4.700
7 ans		0	0,019	0,094	0,151	0,228	0,435	0,53	0,661	0,832	0,964	0,982	0,982	1	1	1	4.380
8 ans		0	0,02	0,1	0,18	0,26	0,36	0,56	0,64	0,76	0,94	0,96	0,98	0,98	1	1	4.500
9 ans		0	0,028	0,083	0,195	0,334	0,472	0,612	0,723	0,89	0,89	0,92	0,945	0,975	0,975	1	4.300
10 ans		0	0	0,115	0,192	0,282	0,41	0,512	0,716	0,82	0,921	0,935	0,972	0,985	1	1	4.520
12 ans		0	0,029	0,077	0,224	0,369	0,445	0,657	0,735	0,785	0,852	0,872	0,94	0,98	0,98	1	4.180
Tous âges		0,009	0,026	0,089	0,159	0,274	0,412	0,585	0,751	0,852	0,925	0,955	0,98	0,99	0,995	1	



Nota : Pour les besoins de l'impression, la figure a été réduite.

- La courbe cumulative représentant la loi de X liée par $Y = 6$ mois (courbe 1);
- La courbe représentant la loi de médiane certaine correspondante (courbe 2);
- La courbe représentant la loi marginale de X (courbe 3).

Sur cette figure nous pouvons mesurer la distance $r_{6 \text{ mois}}$ entre les courbes 1 et 2; nous la trouvons égale à 1 cm. 8, et la distance $s_{6 \text{ mois}}$ entre les courbes 1 et 3, elle est de 0 cm. 5

Ayant calculé S la moyenne des s et R la moyenne des r nous avons obtenu les résultats suivants :

$$R = 2,04$$

$$S = 0,43$$

$$S = 0,43$$

$$\text{D'où pour } I = \frac{S}{R + S}, I = \frac{0,43}{2,04 + 0,43} = 0,174. I \text{ est voi-}$$

sin de zéro, la corrélation de X par Y est donc très faible. Autrement dit, l'âge influe peu sur le nombre par mm^3 des polynucléaires neutrophiles. Ce nombre peut être considéré comme pratiquement constant au cours de l'enfance.

Il est intéressant de rapprocher ce résultat obtenu à partir de leucogrammes d'enfants différents du fait que signalent MM. Jean Bernard et Jean Lapresle [6] après

étude de 8 leucogrammes d'un même enfant à des âges différents : entre l'âge de 1 mois et l'âge de 11 ans le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles a varié chez cet enfant dans de faibles limites (à 6 mois il est de 3.600, à 11 ans il est de 3.180 avec un maximum à 3.675 à 9 ans).

III. *Médianes, quartiles, valeurs extrêmes :*

Comme pour nos précédentes séries statistiques, nous avons extrait des séries formées par les nombres absolus de chacune des variétés importantes de leucocytes les valeurs particulières suivantes : médiane, 1^{er} et 3^e quartiles, valeurs extrêmes telles que 5 % au plus et 4 % au moins des résultats soient situés au delà de ces valeurs.

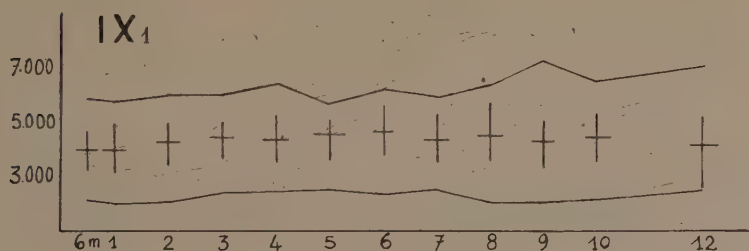
Pour les polynucléaires éosinophiles et basophiles nous avons simplement indiqué, de part et d'autre de la moyenne, les valeurs extrêmes.

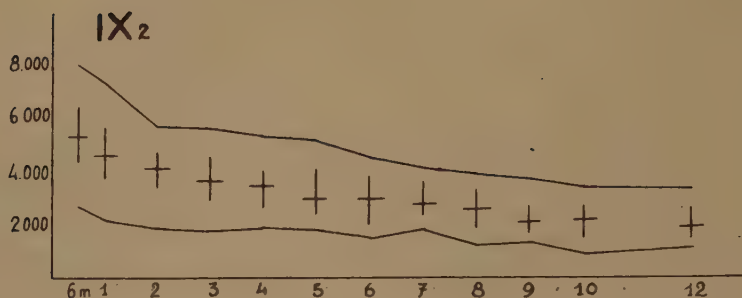
Les résultats ainsi obtenus sont réunis dans le tableau IX.

TABLEAU IX

Ages		6 mois	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans	10 ans	12 ans
PN par mm ³	p ..	2.130	1.980	2.150	2.400	2.550	2.480	2.380	2.470	2.150	2.100	2.250	2.460
	q ₁ ..	3.230	2.990	3.160	3.680	3.460	3.780	3.710	3.600	3.550	3.220	3.280	3.120
	q ₂ ..	4.010	3.980	4.350	4.520	4.360	4.640	4.700	4.380	4.500	4.300	4.520	4.180
	q ₃ ..	4.730	4.880	4.820	4.920	5.190	5.050	5.640	5.350	5.730	5.100	5.320	5.300
	P ..	5.900	5.810	6.100	6.150	6.500	5.830	6.300	6.040	6.410	7.450	6.710	7.200
PE par mm ³	p ..	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	m ..	200	180	220	230	290	220	200	210	200	160	170	140
	P ..	520	560	620	480	700	720	390	560	400	320	410	440
PB par mm ³	p ..	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	m ..	50	20	20	40	20	40	20	40	40	20	20	40
	P ..	160	120	130	130	120	140	130	140	120	170	130	140
L par mm ³	p ..	2.720	2.160	1.870	1.800	1.880	1.760	1.530	1.730	1.200	1.300	880	1.090
	q ₁ ..	4.100	3.630	3.370	2.800	2.570	2.400	2.000	2.270	1.820	1.680	1.550	1.480
	q ₂ ..	5.310	4.630	4.120	3.680	3.460	3.000	2.960	2.760	2.560	2.120	2.170	1.920
	q ₃ ..	6.430	5.650	4.800	4.390	4.000	3.990	3.950	3.580	3.200	2.590	2.630	2.560
	P ..	8.050	7.410	5.720	5.700	5.320	5.080	4.510	4.080	3.860	3.700	3.400	3.300
M par mm ³	p ..	200	200	100	140	320	190	160	210	0	110	160	140
	q ₁ ..	480	480	460	450	490	440	400	420	520	320	370	350
	q ₂ ..	840	780	770	760	800	930	830	680	850	700	720	780
	q ₃ ..	1.340	1.080	1.400	960	1.130	1.330	1.380	1.220	1.090	980	1.080	870
	P ..	2.120	1.950	2.300	1.510	1.760	1.870	2.420	1.800	1.340	1.520	1.590	1.440

Par le procédé dont nous avons l'habitude, nous avons, à partir du tableau IX, construit les courbes IX₁ et IX₂.





La première est relative aux polynucléaires neutrophiles, la seconde aux lymphocytes.

A la lecture de ces courbes on retrouve dans l'ensemble pour les cinq valeurs particulières envisagées la notion de constance du nombre absolu de polynucléaires neutrophiles alors que diminue avec l'âge le nombre absolu de lymphocytes.

D'autre part, pour les lymphocytes, il faut signaler un fait important : les deux suites de nombres formées respectivement par les différences entre valeurs extrêmes et par les interquartiles décroissent dans l'ensemble avec l'âge. Nous les avons notées ci-dessous :

Ages	6 mois	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans	10 ans	12 ans
P—p ..	5.330	5.240	3.850	3.900	3.440	3.320	2.980	2.350	2.660	2.400	2.520	2.210
qs—q ₁ ..	2.330	2.020	1.430	1.590	1.430	1.590	1.950	1.310	1.380	910	1.080	1.080

Ce fait est évident sur la courbe IX₂ : les deux lignes des valeurs extrêmes se rapprochent lorsque l'âge augmente et la longueur des segments de droite représentant les interquartiles diminue avec l'âge. Il n'en était pas de même pour les pourcentages de lymphocytes (fig. VI₂).

On peut donc dire que pour les nombres absolus de lymphocytes la concentration autour de la médiane et l'amplitude décroissent avec l'âge, autrement dit la dispersion décroît avec l'âge.

Enfin, si l'on compare la dispersion des nombres de lymphocytes avec la dispersion des nombres de polynucléaires neutrophiles, toujours en utilisant les différences $P-p$ et q_3-q_1 , on peut dire que :

— au début de l'enfance la dispersion est plus grande pour les nombres de lymphocytes que pour les nombres de polynucléaires neutrophiles :

A 6 mois	L	PN
$P-p$	5.330	3.770
q_3-q_1	2.230	1.500

— à la fin de l'enfance, la dispersion est plus grande pour les nombres de polynucléaires neutrophiles que pour les nombres de lymphocytes :

A 12 ans	L	PN
$P-p$	2.210	4.740
q_3-q_1	1.080	2.180

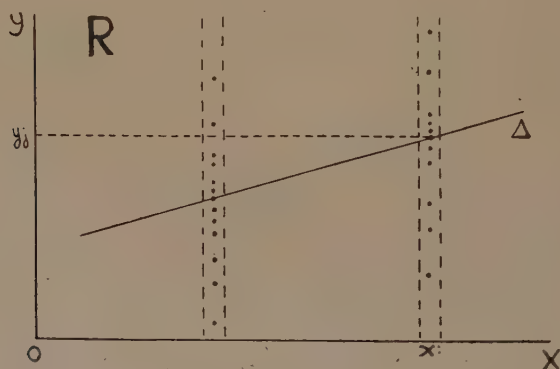
La lecture comparative des figures IX₁ et IX₂ montre l'existence de ce fait.

IV. — *Corrélations entre nombres de leucocytes et nombres de polynucléaires neutrophiles ou de lymphocytes :*

Tout nombre absolu de lymphocytes ou de polynucléaires neutrophiles dépend évidemment du nombre de leucocytes correspondant puisqu'on l'obtient en effectuant le produit de ce nombre de leucocytes par le pourcentage de la variété envisagée. Il est pourtant nécessaire de déterminer quelle corrélation existe entre nombres de leucocytes et nombres de polynucléaires d'une part et entre nombres de leucocytes et nombres

de lymphocytes d'autre part afin d'étudier si, pour une même classe d'âge, ces deux corrélations sont de même importance et comment chacune d'entre elles se comporte quand l'âge varie. Pour une raison donnée plus loin, nous avons évalué ces corrélations à l'aide non de l'indice diagonal, mais du coefficient de corrélation.

Rappelons d'abord la définition de ce coefficient. Soit deux variables X et Y . Ayant tracé deux axes rectangulaires ox et oy on peut, pour chaque individu de la population, marquer le point ayant pour coordonnées les valeurs de X et de Y correspondantes. L'ensemble des points obtenus pour la population forme le diagramme de dispersion des observations. La structure du nuage de points obtenu renseigne sur la corrélation. Par exemple, dans le cas où les valeurs centrales des observations situées dans des bandes parallèles aux axes tendent à se placer suivant des droites, on est conduit à conclure à une dépendance linéaire entre les deux variables (fig. R). Cette dépendance, suivant que



l'on considère X comme fonction de Y ou Y comme fonction de X peut être estimée à l'aide de l'une ou l'autre de ces droites. La dépendance est d'autant plus étroite que ces deux droites sont plus voisines l'une de l'autre. Elles tendent à se confondre lorsque la corré-

lation entre les deux variables se rapproche d'une liaison fonctionnelle linéaire. Ces droites portent le nom de droites de régression. On les détermine à l'aide de la méthode des moindres carrés, c'est-à-dire que la droite de régression de Y en X par exemple est telle que la somme des carrés des écarts entre les y observés et les y fournis par la droite Δ soit minima. Cette droite a pour équation :

$$Y' = \bar{Y} + k(X - \bar{X}),$$

$\bar{Y}$ et $\bar{X}$ désignant respectivement les moyennes des valeurs de Y et de X et k, coefficient de régression de Y en X, ayant pour valeur :

$$k_{y|x} = \frac{\Sigma(X - \bar{X})(Y - \bar{Y})}{\Sigma(X - \bar{X})^2}$$

Si l'on choisit comme valeur type de la bande $X = x_j$, la valeur $Y = y_j$ fournie par la droite Δ (fig. R), on peut définir le coefficient de corrélation r déjà utilisé par Galton en 1886. On montre que, dans ce cas, le coefficient k défini ci-dessus prend la valeur :

$$r = \frac{\Sigma(Y - \bar{Y})(X - \bar{X})}{\sqrt{\Sigma(X - \bar{X})^2 \Sigma(Y - \bar{Y})^2}}$$

D'où, d'après la définition même de l'écart type,

$$r = \frac{\Sigma(Y - \bar{Y})(X - \bar{X})}{n \sigma_X \sigma_Y},$$

σ_X et σ_Y étant respectivement les écarts types des valeurs de X et de celles de Y et n l'effectif de l'échantillon étudié.

La signification pratique du coefficient de corrélation qui peut varier de -1 à $+1$ est la suivante :

— lorsque $r = 0$ les deux variables sont indépendantes;

— lorsque $r = 1$ il y a corrélation parfaite entre les deux variables, de plus la corrélation est positive, c'est-à-dire qu'aux plus grandes valeurs de l'une des variables correspondent les plus grandes valeurs de l'autre;

— lorsque $r = -1$ c'est encore un cas de corrélation parfaite, mais la corrélation est négative : aux plus grandes valeurs de l'une des variables correspondent les plus petites valeurs de l'autre et inversement;

— enfin, si $0 < r < 1$ il s'agit évidemment de corrélation positive plus ou moins parfaite et si $-1 < r < 0$ il existe entre les deux variables une corrélation négative plus ou moins parfaite.

Le coefficient de corrélation r_0 calculé à partir d'un échantillon de n couples de valeurs de X et de Y n'est qu'une estimation du coefficient ϱ qui caractérise la corrélation entre X et Y dans la population d'où est tiré notre échantillon. La valeur de ϱ peut être approchée par :

$$\varrho = r_0 - \frac{r_0(1 - r_0^2)}{2(n - 1)}$$

Lorsque l'effectif n de l'échantillon est grand, ϱ devient très voisin de r_0 .

Le problème qui nous intéresse est de comparer des corrélations entre elles; la résolution en est facile avec le coefficient de corrélation (c'est pourquoi nous l'avons utilisé de préférence à l'indice diagonal).

En effet, pour tester si deux valeurs de r diffèrent de façon significative, Fisher propose la transformation :

$$Z = \frac{1}{2} \log \frac{1 + r}{1 - r} = \text{Arg. th. } r.$$

Quelques soient r et ϱ , lorsque l'effectif des échantillons est suffisamment élevé, la quantité $Z = \text{Arg. th. } r$ est distribuée approximativement suivant la loi de Gauss

autour de la valeur moyenne $\bar{z} = \text{Arg. th. } \varphi$ avec l'écart

$$\text{type } \sigma_z \neq \frac{1}{\sqrt{n-3}} \text{ pratiquement indépendant de } r.$$

Fisher a dressé une table donnant Z en fonction de r et inversement. Z étant distribué suivant la loi normale, il existe 95 % de chances pour que :

$$z_0 - 2 \frac{1}{\sqrt{n-3}} < Z < z_0 + 2 \frac{1}{\sqrt{n-3}}$$

z_0 étant la valeur de Z lue sur la table de Fisher en face de r_0 .

Si l'on pose :

$$Z_1 = z_0 - 2 \frac{1}{\sqrt{n-3}} \text{ et } Z_2 = z_0 + 2 \frac{1}{\sqrt{n-3}}$$

on peut écrire :

$$Z_1 < Z < Z_2$$

Toujours sur la table des tangentes hyperboliques, on lit ensuite : $R_1 = \text{th. } Z_1$ et $R_2 = \text{th. } Z_2$. L'intervalle compris entre R_1 et R_2 est l'intervalle de sécurité à 95 % du coefficient de corrélation.

Pour comparer entre eux deux coefficients de corrélation r_1 et r_2 relatifs à deux échantillons d'effectifs n_1 et n_2 , ayant lu sur la table des tangentes hyperboliques $z_1 - z_2$ correspondant respectivement à r_1 et à r_2 , il est facile de tester la différence $z_1 - z_2$: z_1 et z_2 étant l'un et l'autre distribués normalement, la différence $z_1 - z_2$ l'est aussi. Donc il existe 95 % de chances pour que, si l'on exclut l'hypothèse de toute erreur systématique, les échantillons soient significativement différents lorsque la différence $z_1 - z_2$ est supérieure à :

$$2 \sigma_{z_1 z_2} = 2 \sqrt{\frac{1}{n_1-3} + \frac{1}{n_2-3}}$$

Lorsqu'il en est ainsi les intervalles de sécurité

$[R_{1,1}$ à $R_{2,1}]$ de r_1 et $[R_{1,2}$ à $R_{2,2}]$ de r_2 ne se recouvrent pas, autrement dit, si r_1 est inférieur à r_2 , on a :

$$R_{2,1} < R_{1,2}.$$

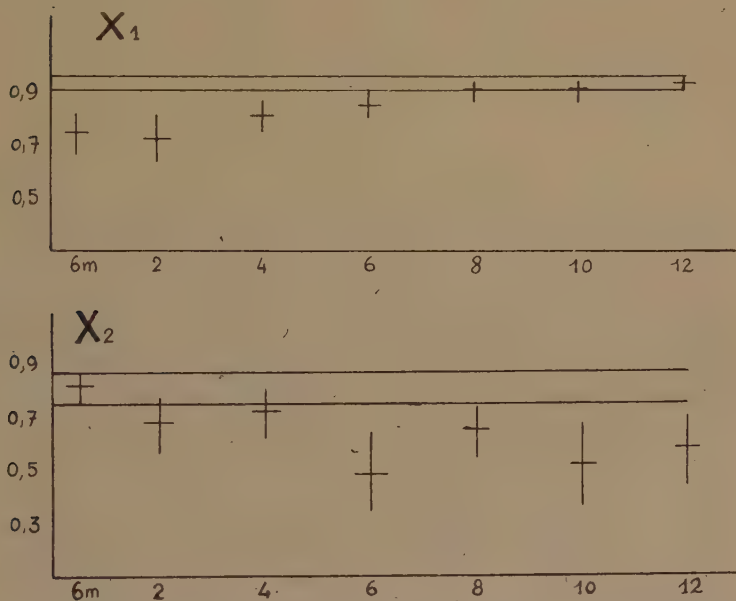
Avant d'appliquer ces notions à notre matériel hémato-
logique, nous avons groupé, à partir de six mois et
jusqu'à dix ans, nos classes d'âge deux à deux, ceci afin
d'augmenter les effectifs des classes et par là-même de
réduire les intervalles de sécurité R_1 , R_2 sans quoi notre
étude comparative n'eut pas été possible. Ainsi nous
n'avons plus que sept classes que nous désignons tou-
jours par le plus jeune âge que chacune contient :
6 mois, 2 ans, 4 ans, 6 ans, 8 ans, 10 ans, 12 ans. A ces
classes correspondent respectivement les effectifs sui-
vants : 114, 101, 92, 84, 86, 78, 103. Les deux couples de
variables envisagés étant d'une part les nombres de
leucocytes Le et les nombres de polynucléaires neutro-
philes PN, d'autre part les nombres de leucocytes Le
et les nombres de lymphocytes L, nous avons, pour
chaque classe d'âge, calculé le coefficient de corrélation
entre les deux variables de chacun de ces couples. Pour
chaque coefficient r ainsi obtenu, nous avons déterminé
l'intervalle de sécurité à 95 % R_1 , R_2 . Les résultats sont
réunis dans le tableau X.

TABEAU X

Ages		6 mois	2 ans	4 ans	6 ans	8 ans	10 ans	12 ans
Le/PN	R_1	0,658	0,623	0,726	0,778	0,866	0,862	0,912
	r	0,75	0,73	0,81	0,85	0,91	0,91	0,94
	R_2	0,818	0,811	0,872	0,901	0,940	0,942	0,960
Le/L	R_1	0,749	0,544	0,604	0,309	0,507	0,336	0,430
	r	0,82	0,68	0,72	0,49	0,65	0,52	0,58
	R_2	0,869	0,766	0,807	0,641	0,758	0,669	0,696

A partir du tableau X, nous avons construit les
figures X où l'âge est porté en abscisse. En ordonnée sont
portés les coefficients de corrélation Le/PN pour la

figure X_1 et Le/L pour la figure X_2 . Coupé par un trait parallèle à l'axe des x au niveau de r , chaque segment de droite parallèle à l'axe des y représente l'intervalle de sécurité de r .



L'étude du tableau X et des figures correspondantes montre que :

— le coefficient de corrélation entre nombres de leucocytes et nombres de polynucléaires neutrophiles croît avec l'âge alors que décroît dans l'ensemble le coefficient de corrélation entre leucocytes et lymphocytes;

— ces variations ne sont pas dues au hasard de l'échantillonnage. En effet, pour chacune des deux corrélations envisagées, les différences entre coefficients relatifs aux premières classes d'âge et coefficients relatifs aux dernières classes d'âge sont significatives; la représentation graphique illustre ce fait : sur chacune des figures X, par les extrémités du segment représen-

tant l'intervalle de sécurité du coefficient le plus élevé, nous avons mené deux parallèles à l'axe des abscisses;

— entre elles sont contenus en partie :

— pour les coefficients Le/PN (fig. X_1), les segments représentant R_1 , R_2 relatifs aux classes d'âge suivantes : 8 ans, 10 ans, 12 ans;

— pour les coefficients Le/L (fig. X_2), les segments R_1 , R_2 relatifs aux classes : 6 mois, 2 ans, 4 ans;

— hors de l'intervalle compris entre les deux droites sont situés les segments représentant les intervalles R_1 , R_2 relatifs à toutes les autres classes d'âge.

Après avoir étudié la variation avec l'âge du coefficient Le/L , nous avons, par le procédé indiqué plus haut, comparé r_1 coefficient Le/PN à r_2 coefficient Le/L , r_1 et r_2 appartenant à une même classe d'âge.

Pour les classes d'âge 6, 8, 10, 12 ans, nous avons obtenu les résultats suivants :

Ages	6 ans	8 ans	10 ans	12 ans
$Z_1 - Z_2$	0,72	0,76	0,95	1,08
$2 \sigma Z_1, Z_2$	0,30	0,30	0,32	0,28

Pour chacune de ces classes on peut dire que r_1 est différent de r_2 puisque $z_1 - z_2$ est supérieur à $2 \sigma_{z_1, z_2}$. Au début de l'enfance les différences entre r_1 et r_2 ne sont pas significatives.

En résumé, nous avons, par cette étude, établi les faits suivants :

a) Relativement faible au début de l'enfance, la corrélation entre nombres de leucocytes et nombre de polynucléaires croît au cours de l'enfance, et cette croissance est réelle, aboutissant à une forte corrélation à la fin de l'enfance;

c) Pour la corrélation entre nombres de leucocytes et nombres de lymphocytes, le processus de variation est inverse : la corrélation décroît au cours de l'enfance;

d) De 6 à 16 ans, la corrélation entre nombres de leucocytes et nombres de polynucléaires neutrophiles est plus forte que la corrélation entre nombres de leucocytes et nombres de lymphocytes.

De ces données statistiques nous devons maintenant tirer la signification biologique :

— à la fin de l'enfance la leucocytose physiologique est due surtout à une polynucléose et la leucopénie physiologique à une diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles;

— tandis qu'au début de l'enfance l'influence de la polynucléose sur la leucocytose s'efface alors qu'augmente celle de la lymphocytose, sur la leucopénie l'influence de l'abaissement du nombre de polynucléaires diminue alors qu'augmente celle de l'abaissement du nombre de lymphocytes.

Ces faits sont en accord avec ceux que nous signalons dans le paragraphe précédent au sujet de la dispersion et que nous pouvons traduire ainsi :

— au début de l'enfance, les variations physiologiques du nombre de lymphocytes sont plus étendues que celles du nombre de polynucléaires neutrophiles;

— à la fin de l'enfance, les variations physiologiques du nombre de polynucléaires neutrophiles sont plus étendues que celles du nombre de lymphocytes.

La part de la polynucléose dans la leucocytose que nous avons mis en évidence chez les grands enfants se retrouve chez l'adulte. C'est un fait connu et nous citerons à ce sujet l'article de M. Gillon [13] qui, à partir de cinquante hémogrammes de sujets adultes, a calculé les coefficients de corrélation leucocytes, polynucléaires ($r = 0,890$) et leucocytes, lymphocytes ($r = 0,442$). On peut, par le procédé que nous avons utilisé plus haut,

comparer ces résultats à ceux que nous avons obtenus avec les hémogrammes de la classe 12 ans :

	r_1	r_2	$Z_1 - Z_2$	$2 \sigma_{z_1, z_2}$
PN	0,94	0,893	0,32	0,36
L	0,58	0,442	0,19	0,36

L'indice 1 désigne nos résultats, l'indice 2 ceux de M. Gillon.

L'une et l'autre des différences $z_1 - z_2$ étant inférieures à $2 \sigma_{z_1, z_2}$, on peut dire que les coefficients calculés par M. Gillon chez l'adulte sont les mêmes que ceux que nous avons calculé chez des enfants de 12 à 16 ans.

D'ailleurs, analogue à l'interprétation que nous donnons pour les grands enfants, est la conclusion de M. Gillon : « Alors que le nombre des lymphocytes demeure relativement constant, c'est surtout l'accroissement ou la diminution du nombre des polynucléaires qui constitue la leucocytose ou la leucopénie ».

Par contre, les variations avec l'âge de l'influence des lymphocytes et des polynucléaires sur la leucocytose physiologique chez l'enfant sont peu connues. Signalons un article de MM. Fletcher et Mitchell [9] lesquels ont remarqué que, chez les tous jeunes enfants, les variations physiologiques du nombre de leucocytes correspondent étroitement à celles du nombre des lymphocytes alors que, chez les enfants plus âgés, les variations du nombre de leucocytes correspondent à celles du nombre de lymphocytes.

Pour les jeunes enfants notre étude statistique n'a pu confirmer cette opinion de MM. Fletcher et Mitchell. En effet, nous l'avons vu plus haut, les différences entre coefficient de corrélation leucocytes, polynucléaires neutrophiles et coefficient leucocytes, lymphocytes n'étaient pas significatives pour les classes d'âge inférieures à 6 ans. Pour ces classes nous pouvons simple-

ment dire qu'une leucocytose physiologique est due au moins autant à une lymphocytose qu'à une polynucléose. Pour préciser cette question, il faudrait, pour les classes d'âge envisagées, opérer sur des échantillons d'effectifs plus importants afin de réduire les intervalles de sécurité des coefficients de corrélation, ce qui permettrait une étude comparative plus fine. D'autre part, il y aurait intérêt à étudier les corrélations leucocytaires avant l'âge de 6 mois, en utilisant des classes d'âge d'intervalle restreint, la variation des caractéristiques leucocytaires étant rapide à cette période de la vie. Pour les enfants au-dessous de 8 ans, il serait également intéressant de réduire les intervalles de classes, à condition que chaque classe contienne un nombre élevé d'hémogrammes, afin de déterminer l'âge auquel se produit le passage des corrélations leucocytaires du type enfant au type adulte. En effet, avec les classes d'âge que nous avons utilisées, nous pouvons seulement situer ce passage entre 4 et 8 ans. On pourrait aussi chercher si cette transformation se produit à l'âge où

neutrophiles
s'inverse le rapport $\frac{\text{neutrophiles}}{\text{lymphocytes}}$, âge qui est fixé à

5 ans par M. Mallarmé [14], à 4 ans par M. Wintrobe [20].

L'étude de ces corrélations leucocytaires chez l'enfant normal est donc loin d'être épuisée. D'une façon plus générale, la question des variations leucocytaires quantitatives chez l'enfant normal n'est pas entièrement résolue : il serait bon de lier notre étude à celle des facteurs qui déterminent ces variations.

La plupart des auteurs s'accordent sur l'existence de certains de ces facteurs. Nous allons en donner une liste rapide que nous empruntons à M. Mallarmé [14] et à M. Wintrobe [19]. L'âge est, comme nous l'avons vu, un élément important de variations leucocytaires chez l'enfant. Exercice physique, émotion, fatigue, variations météorologiques, changement d'altitude, hyperthermie

entraînent une leucocytose. La leucocytose digestive est progressive et, peut-être, précédée par une leucopénie immédiatement après les repas. L'hypotension brusque entraîne une leucopénie suivie de leucocytose secondaire. Chez la jeune fille, la leucocytose diminue dans la période prémenstruelle. Mais l'importance relative de ces variations n'est pas exactement déterminée : depuis Hayem certains hématologistes français ont insisté surtout sur la leucocytose digestive, alors que certains auteurs américains en contestent l'existence. En fait, il semble qu'elle dépende de facteurs individuels et de la qualité de l'alimentation (MM. Garraÿ et Bryan [10], M. Mallarmé [14]), survenant surtout après repas protéinique (M. Bessis [7]). Les hématologistes américains insistent plutôt sur la leucocytose survenant après les efforts, précisant que cette leucocytose est d'apparition rapide, que les lymphocytes augmentent plutôt après les efforts courts et violents et les polynucléaires après exercice prolongé (MM. Sturgis et Bethell [16]).

Certains auteurs expliquent cette leucocytose par un déblocage des leucocytes stockés dans la rate; pour MM. Garraÿ et Bryan [10] les variations physiologiques sont dues au déblocage des leucocytes gîtés dans les capillaires surtout dans ceux du foie et des poumons. Dans le même article, MM. Garraÿ et Bryan indiquent l'ordre de grandeur de ces variations : en une minute chez un sujet donné, le nombre des leucocytes par mm^3 peut passer de 4.000 à 20.000.

Les travaux que nous avons cités traitent surtout des variations leucocytaires chez l'adulte. Il serait intéressant de reprendre cette étude pour l'enfant chez qui, nous l'avons vu, les variations physiologiques n'ont pas la même expression que chez l'adulte. On peut penser, et c'est ce qu'il faudrait vérifier, qu'un même facteur de variation donne chez l'adulte une polynucléose et chez l'enfant une lymphocytose. Ceci serait en accord avec les travaux de certains hématologistes qui ont signalé chez l'enfant l'existence de lymphocytoses pen-

dant la digestion et de lymphocytoses dues à certains régimes alimentaires. Cette étude dépasserait le cadre de la statistique, cadre limité à l'interprétation de résultats fournis par l'observation ou l'expérience médicale.

Ainsi la statistique sert-elle surtout à vérifier des notions dont la recherche et la pratique médicale apprennent l'existence. Et c'est en précisant des faits plus ou moins connus par le médecin que le statisticien peut parfois poser les jalons de nouvelles recherches s'il sait toujours rester en contact avec la réalité médicale. C'est avec ce souci que nous nous sommes efforcés, dans ce travail, d'apporter quelques précisions à l'étude de l'évolution avec l'âge de la numération et de la formule leucocytaire chez l'enfant normal.

CONCLUSIONS

Par l'étude de 658 leucogrammes d'enfants normaux âgés de 6 mois à 16 ans, nous avons établi ou confirmé les données suivantes :

1) Le nombre moyen de leucocytes décroît avec l'âge plus rapidement au début de l'enfance qu'à la fin.

2) Il en est de même du pourcentage moyen de lymphocytes, alors qu'augmente avec l'âge le pourcentage moyen de polynucléaires neutrophiles et que restent sensiblement constants ceux des monocytes, des polynucléaires éosinophiles et des polynucléaires basophiles.

3) La connaissance de certaines valeurs particulières (médiane, quartiles, valeurs extrêmes) permet, mieux que celle de la moyenne, de juger du caractère normal ou pathologique d'un leucogramme donné.

4) Le nombre moyen de polynucléaires neutrophiles est constant avec l'âge. D'ailleurs il en est ainsi pour tous les nombres de polynucléaires réellement donnés : en effet l'indice diagonal nombres de polynucléaires neutrophiles/âge est voisin de zéro.

5) Alors qu'elle est faible au début de l'enfance, la part de la polynucléose dans la leucocytose physiologique augmente avec l'âge pour devenir déterminante à la fin de l'enfance.

Vu, le Doyen :

BINET.

Vu, le Président de thèse :

ROBERT DEBRE.

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

OUVRAGES DE STATISTIQUE

- (1) FRÉCHET : Anciens et nouveaux indices de corrélation. *Econometrika*, vol. XV, n° 1; janvier 1947.
- (2) LAMOTTE : Introduction à la biologie quantitative. *Masson, éd.*; 1948.
- (3) MORICE (E.), TISSERAND (M.), REBOUL (J.) : Méthodes statistiques en médecine et en biologie. *Masson, éd.*; 1947.
- (4) VESSEREAU (A.) : La statistique. *Presses Universitaires de France*; 1947.

OUVRAGES D'HEMATOLOGIE

- (5) BAAR (H.) et STRANSKY (E.) : Die klinische Hämatologie des Kindesalters. Pages 53 à 57. *Deuticke, éd.*; Leipzig et Wien, 1928.
- (6) BERNARD (J.) et LAPRESLE (J.) : Les lymphocytoses absolues de l'enfance. *Revue d'Hématologie*, tome 3, n° 4; 1948.
- (7) BESSIS (M.) : Cytologie sanguine normale et pathologique. Pages 51 à 53. *Masson, éd.*; 1948.
- (8) BLACKFAN et DIAMOND : Atlas of the blood in children. Page 8. *The Commonwealth Frende*, New-York; 1944.
- (9) FLETCHER (G.) et MITCHELL (G.) : Physiologic variations in the leukocytes in infants and in children. *American journal of diseases of children*; novembre 1927.

- (10) GARRAY et BRYAN : Variations in white blood cell counts. *Physiological Reviews*; 1935.
 - (11) KATO : Leukocytes in infancy and childhood. *Journal of Pediatrics*, n° 7; juillet 1935.
 - (12) GILLON (J.-J.), STERBOUL (J.), FABRE (A.) : Etude critique des numérations hématologiques faites dans trois laboratoires. *Le Sang*, n° 7; 1948.
 - (13) GILLON (J.-J.) : Liaisons dans les variations de certains éléments de la formule leucocytaire. *Le Sang*, n° 7; 1948.
 - (14) MALLARMÉ (J.) : Cahiers d'Hématologie. I : Le sang normal. Pages 26 à 41. *Soc. d'éd. d'ens. sup.*; 1948.
 - (15) NAEGELI (O.) : Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Pages 168 à 225 et pages 263 à 270, 3^e édition. *W. de Gruyter, éd.*; Leipzig 1919.
 - (16) STURGIS (C.) et BETHELL (F.) : Quantitative and qualitative variations in normal leukocytes. *Physiological Reviews*; 1943.
 - (17) SUZUKI (T.) : How to judge blood picture. *The Tohoku Journal of experimental Medicine*, vol. 30, n° 7; 1937.
 - (18) WEIL (P.E.) : L'Hématologie. Clinique et Laboratoire. pages 51 et 52. *Masson, éd.*; 1946.
 - (19) WINTROBE (M.M.) : Clinical Hematology. Pages 108 à 127. *Lea et Febiger, éd.*; Philadelphie, 1944.
-

